UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 34

ACTION DU CÉDILANIDE DANS L'ARYTHMIE COMPLÈTE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en juin 1947

PAR

Mlle TAMBACOPOULO (Despina)

Membres du Jury : MM. ROQUES, *Président.* — ANDRIEU ..... — DARNAUD ..... — LASSERRE..... (*Assesseurs*) — M. BASEX, *Suppléant.*

TOULOUSE

LES FRÈRES DOULADOURE

MAITRES-IMPRIMEURS

39, RUE SAINT-ROME

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 34

ACTION DU CÉDILANIDE DANS L'ARYTHMIE COMPLÈTE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en juin 1947

PAR

Mlle TAMBACOPOULO (Despina)

Membres du Jury : MM. ROQUES, *Président.*
ANDRIEU .....
DARNAUD ..... } *Assesseurs.*
LASSERRE.....
M. BASEX, *Suppléant.*

TOULOUSE
LES FRÈRES DOULADOURE
MAITRES-IMPRIMEURS
39, RUE SAINT-ROME

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. CALVET.
ASSESSEUR	LEFEBVRE.
DOYENS HONORAIRES	BARDIER, GORSE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DALOUS.	MM. RISPAL.	MM. MOOG.	MM. MAURIN.
ESCAT.	LAFFORGUE.	MÉRIEL.	RIBAUT.
	ARGAUD.	CAUBET.	SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiâtrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GARIPUY.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.
Anatomie	VALLOIS, CLERMONT.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne	MOREL.
Bactériologie, hygiène médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOULARAN,
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique et maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	MONNIER.
Médecine légale et Déontologie	PLANQUES.
Histologie et embryologie	BROUSSY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET.
Obstétrique	GUILHEM.
Anatomie	COULOUMA.

AGRÉGÉS

Anatomie			LAZORTHES,
Histologie			BIMES (ch. d. f.).
Médecine	MM. GADRAT, DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE.	Chirurgie	MM. VIRENQUE, GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.).
Ophtalmologie			MM. DÉODATI.
Chimie médicale			VALDIGUIE.
Physique médicale			MARQUÈS.
Pharmacie			COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique			BLANC.
Histoire naturelle pharmaceutique			Mme DULUCQ-MATHOU.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GARIPUY.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaires aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie pathologique	VALDIGUIE.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ.
Chimie minérale	BLANC.
Stomatologie	CADENAT.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Microbiologie	BOUISSET.
Clinique de la tuberculose	MOREL, DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE.
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et Géologie	ASTRE.
Médecine sociale et du Travail	BOUNHOURE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BOUNHOURE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologique	CLAUX.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Secrétaire de la Faculté..... M. DUCROS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A MA TANTE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE AINÉ
ET DE MON ONCLE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur ROQUES

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique Médicale
a la Faculté de Toulouse

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur ANDRIEU

Professeur d'Hygiène, de Bactériologie et de Médecine Sociale

Monsieur le Professeur DARNAUD

Professeur Agrégé

Monsieur le Docteur LASSERRE

Chargé de Cours

Monsieur le Docteur BASEX

Chargé de Cours

A Monsieur le Docteur Raymond BOLINELLI

Chef de Clinique Médicale a la Faculté de Toulouse

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui a largement contribué à son étude,

Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Le glucocide C de la digitale laineuse

Le Digitalis lanata, qui doit son nom à son aspect laineux, pousse abondamment sur les montagnes de Hongrie, de Thessalie et de l'Epire. Il est facile à cultiver et sa teneur en glucosides est élevée. Cette teneur est à peu près constante, quelles que soient les modalités de la cueillette, du séchage ou de la préparation, ce qui est loin d'être le cas pour la digitale pourprée.

Les deux auteurs suisses Stoll et Kreiss ont obtenu par leur « méthode de protection » les trois glucosides « initiaux » de la digitale laineuse, tels qu'ils préexistent dans la plante fraîche. En effet, en bloquant l'action des enzymes, ils empêchent la formation d'un produit dégradé.

L'extrait total, ou digilanide, a été employé ces dernières années en donnant de bons résultats. Son action, plus rapide que celle de la digitaline, provoque une diurèse intense, un effet inotope important, le ralentissement du rythme, sans pratiquement jamais donner des accidents d'intolérance ou d'accumulation. Il posséderait les mêmes avantages qu'une préparation galénique, mais dont la composition toujours identique serait exactement dosable. Le complexe glucosidique obtenu à partir de la digitale pourprée par le procédé de Stoll et Kreiss est moins actif, car il ne contient pas le glucoside C.

Le digilanide est composé de trois glucosides initiaux cristallographiquement isomorphes entre eux et avec leur mélange naturel. Ce sont : le digilanide A dans la proportion de 46 %, 17 % de digilanide B et 37 % de digilanide C. Leur richesse en sucre et la présence d'un groupe acétyl les différencient de ceux de la digitale pourprée.

Si nous faisons agir sur eux la digilanidase, puis modérément un alcali, nous obtenons les trois glucosides suivants : la digitoxine, la gitoxine et la digoxine, correspondant respectivement aux lanatosides A, B et C.

Une hydrolyse plus poussée permet d'obtenir les trois aglucones qui sont : la digitoxigénine, la gitoxigénine et la digoxigénine. Les aglucones sont bien responsables de l'action des glucosides, mais ne sont pas utilisables en pratique.

Le lanatoside C est non seulement le plus actif des glucosides de la digitale laineuse, mais, de plus, c'est un corps nouveau, ne faisant pas partie des constituants de la digitale pourprée (comme c'est le cas pour les lanatosides A et B), d'où l'intérêt particulier de son étude.

Il est peu soluble dans l'eau, dialyse lentement et possède un grand pouvoir de fixation. Son aglucone a une constitution cyclopentenophénanthrénique qui le rapproche des stérols, de la vitamine D, des hormones sexuelles.

Son action pharmacodynamique a été longuement étudiée par le professeur E. Rothlin, de Bâle, en même temps que les autres glucosides de la digitale laineuse et de la scille maritime. Ses expériences ont été faites sur des cœurs de grenouilles et sur des préparations cœur-poumons de chat. Elles permettent d'établir :

1° Une *phase de latence*, qui est toujours longue. Il ne semble pas que la solubilité du glucoside soit en cause, puisque la strophantine, qui est très soluble, a aussi une longue phase de latence.

(L'action est d'autant plus prolongée que la quantité du

glucoside fixée est plus grande. La fixation est d'autant plus intense que la concentration est plus forte.)

2° *Une phase thérapeutique :* l'action des glucosides sur un myocarde sain est à peu près inexistante. A doses thérapeutiques, ils n'agissent que sur un myocarde lésé. Dans ce cas, il y a augmentation du débit sanguin par renforcement de la systole et une augmentation du temps de la diastole, aboutissant à une diminution de la tachycardie.

3° *Une phase toxique*, dont la caractéristique et le danger sont de s'établir le plus souvent insensiblement.

Cette phase toxique aboutit à l'arrêt du cœur toujours en diastole chez les mammifères à sang chaud. Mais cette intoxication peut se faire par deux modes différents :

Soit par bloc hisien;

Soit par imprégnation toxique du myocarde.

Les doses d'arrêt du cœur sont différentes suivant les auteurs, les animaux en expérience, le glucoside en cause et la durée du temps employé. Le point intéressant à retenir, d'après le professeur Rothlin, est que le cœur des mammifères est capable d'épuiser complètement le sang du glucoside qu'il contient.

Du point de vue clinique : le lanatoside C a été expérimenté depuis 1938, aussi bien en Amérique, en Suisse qu'en France. Voici les résultats obtenus par le professeur Aubertin, d'abord sur l'insuffisance ventriculaire gauche, ensuite sur l'asystolie. Le traitement comprend une première injection de 0 mg. 4 intraveineuse et les quatre jours suivants une injection intraveineuse de 0 mg. 8 par jour.

Il soumet à ce traitement une trentaine de malades ayant *une insuffisance ventriculaire gauche*. Presque tous avaient subi une cure d'ouabaïne avec des résultats plus ou moins satisfaisants. Chez presque tous, le lanatoside C a donné une amélioration marquée et rapide.

La diurèse est excellente, surtout chez les malades avec anasarque. Elle atteint deux ou trois litres et quelquefois même les dépasse. Cette action se prolonge souvent quinze jours après la cure. Son corollaire est la disparition ou la diminution de l'albuminurie et de l'azotémie par oligurie.

La dyspnée est calmée après la troisième ou au plus tard la cinquième piqûre. Mais la cyanose cède beaucoup plus difficilement.

Le ralentissement du cœur est notable. *Le bruit de galop* est amélioré, mais quelquefois il persiste. Par contre, le souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle disparaît.

La tension artérielle a tendance à revenir à la normale.

Le lanatoside C ne donne jamais des rythmes dits « toxiques », observés avec la digitale.

Electrocardiogramme. On observe l'allongement du PR neuf fois sur vingt-trois et un seul cas de raccourcissement.

L'augmentation du voltage R;

La modification de T. Quelquefois, de négative elle devient positive. Par contre, dans d'autres cas, elle devient négative (malades peu améliorés cliniquement).

Echecs : cinq cas sur trente, soit des malades mal améliorés du point de vue rythme et diurèse, mais non fonctionnellement, soit qu'il s'agisse de rares cas d'intolérance.

En conclusion : Le lanatoside C est la préparation digitalique la plus puissante et surtout la plus rapide.

Par ses effets diurétiques, et ralentisseurs, il est supérieur à l'ouabaïne.

Action dans l'asystolie :

La dyspnée est toujours rapidement calmée;

La diurèse, abondante et rapide, est certainement plus abondante qu'avec la digitale pourprée.

L'hépatomégalie cède, mais le foie reste douloureux.

Ralentissement du rythme : Il est rapide et important, s'abaissant de 120 à 60. Il est manifeste, surtout après la deuxième injection, mais l'arythmie persiste.

Les bruits du cœur se renforcent;

Les souffles fonctionnels disparaissent;

La tension artérielle s'améliore.

L'amélioration post-digitalique est durable et il suffit d'entretenir, par la suite, par un traitement classique par voie buccale.

Le lanatoside C présente des avantages sur la digitale par la rapidité et l'importance de la diurèse, par la sédation de la dyspnée, par la durée assez longue de l'amélioration fonctionnelle. C'est un tonicardiaque d'extrême urgence.

Préparation commerciale : Le lanatoside C se trouve dans le commerce sous le nom de Cédilanide. Il est présenté soit en ampoules pour injections intraveineuses, chacune de 2 cc., contenant 0 mg. 4 de principe actif, soit en solution à prendre *per os* en flacons de 10 cc. :

XXX gouttes = 1 cc. = 1 mg. de lanatoside C.

Posologie : Une série d'injections intraveineuses comprend cinq injections, une par jour; la première de 0 mg. 4, les autres de 0 mg. 8. *Per os*, on donne XX à XXV gouttes, comme dose d'entretien pendant une semaine ou deux. XLV à LXXV gouttes par jour pendant cinq à six jours comme dose antiasystolique.

Nous avons entrepris d'étudier son action sur l'arythmie complète, mais avant nous allons rappeler brièvement quelques données générales sur ce trouble du rythme.

Généralités sur l'arythmie complète

Voici un grand asystolique, gonflé d'œdème cyanosé et anhélant. L'examen de son cœur révèle une extrême irrégularité du rythme. Des intervalles de temps inégaux séparent des contractions d'intensité variable. Le fonctionnement du cœur, absolument anarchique, ne semble plus obéir à ces lois précises qui en assurent la régularité et la durée. Ce grand insuffisant cardiaque est en état d'arythmie complète.

Voici un autre malade qui se plaint de troubles banaux, de petits signes d'hyposystolie. L'auscultation révèle une intense tachyarythmie et ce désordre contraste avec la pauvreté des signes fonctionnels. Ce malade est, lui aussi, en état d'arythmie complète et ce trouble revêt ici une valeur diagnostique particulièrement grande; il se présente comme une arythmie primitive, révélatrice d'une cardiopathie par ailleurs latente.

Qu'elle soit noyée parmi les signes d'une insuffisance cardiaque ou qu'elle revête l'importance d'un signe révélateur, l'arythmie complète constitue une variété bien spéciale d'arythmie. Elle est caractérisée :

1° Au point de vue clinique, par l'irrégularité dans la succession et l'amplitude des systoles ventriculaires.

2° Au point de vue graphique, par le remplacement des ondes auriculaires normales par des ondes anisochrones et d'amplitude différente.

3° Au point de veu physiologique, par la fibrillation des oreillettes. Celles-ci, incapables d'engendrer des contractions globales et efficaces, sont le siège de contractions incessantes limitées à quelques fibres.

Alors que la fibrillation des ventricules entraîne la mort d'une façon immédiate, celle des oreillettes est parfaitement compatible avec la vie. Seulement, les mouvements fibrillaires, dont le myocarde est le siège, excitent le faisceau de His de façon anarchique et provoquent la tachyarythmie ventriculaire, avec ses conséquences redoutables.

Ainsi l'arythmie complète est liée à un trouble auriculaire, mais elle ne se traduit cliniquement que par les mouvements désordonnés des ventricules. Cette notion est capitale, la fibrillation des oreillettes est en elle-même un trouble relativement bénin, ne perturbant que fort peu l'hémodynamique cardiaque. Ce sont les conséquences ventriculaires de la fibrillation qui sont dangereuses et que le traitement devra combattre.

Maladie des oreillettes à l'origine, l'arythmie complète devient très vite une maladie des ventricules. C'est comme telle qu'elle se présente en clinique et que nous devons la considérer du point de vue pratique.

L'arythmie complète est la plus fréquente des arythmies après l'extrasystolie. Elle relève de causes diverses, parmi lesquelles les cardiopathies mitrales, l'hyperthyroïdie, les myocardites séniles doivent être tout particulièrement retenues. Elle fut décrite, au milieu du XIX^{e} siècle, par Bouillaud sous le nom de « delirium cordis ». Hering et Mackenzie notaient un peu plus tard l'absence de l'onde auriculaire. En même temps, les physiologistes découvraient la fibrillation expérimentale et le désordre ventriculaire qu'elle entraînait (Mac William, Vulpian). Pendant une

certaine période, les recherches cliniques et physiologiques suivirent des avenues parallèles sans qu'on songeât à rapprocher le « delirium cordis » de la fibrillation expérimentale. Ce furent Cushny et Edmunds, Wenckebach et Hering qui montrèrent la similitude des faits cliniques et des trouvailles de laboratoires. C'est seulement alors qu'on entre dans l'ère pathogénique. Les auteurs viennois Rothberger et Winterberg, Lewis en Angleterre et, en France, Josué et Vaquez l'ont particulièrement illustrée.

Au cours de ces dernières années, on s'est surtout attaché à préciser la thérapeutique de l'arythmie complète. La découverte de l'action de la quinine par Wenckebach, de la quinidine par Frey, les travaux de Clerc, de Pezzi, de Deschamps ont illustré cette ère thérapeutique. En réalité, la digitale est restée le grand médicament de l'artyhmie complète, car c'est elle qui est capable de combattre les conséquences ventriculaires de la fibrillation. A ce point de vue, la découverte par Stoll et Kreiss des glucosides cardioactifs initiaux de la digitale laineuse devaient constituer un progrès thérapeutique certain.

A) ETUDE CLINIQUE

1° Les signes fonctionnels. — Ils n'ont rien de caractéristique. Tantôt l'arythmie complète évolue dans le cadre de l'insuffisance cardiaque et s'accompagne des signes fonctionnels qu'il est habituel d'observer dans l'asystolie, tantôt elle est isolée et le malade peut ou non percevoir l'irrégularité de son cœur.

2° Les signes physiques. — Ce sont eux qui permettent de diagnostiquer avec certitude l'artyhmie complète.

a) *Le pouls est inégal* dans son rythme et dans la force de ses battements. Souvent toutes les contractions cardiaques ne se transmettent pas au pouls, c'est le « pulsus deficiens ».

b) C'est, en réalité, *l'auscultation* du cœur lui-même qui va permettre d'apprécier avec exactitude les caractères de l'arythmie. L'irrégularité du rythme est totale, les contractions cardiaques sont inéquidistantes et inéquipotentielles; fait important, aucune loi ne gouverne ces irrégularités.

c) *L'inspection et la palpation de la jugulaire* permettent de mettre en évidence la disparition de la systole auriculaire. On perçoit seulement, au niveau de la veine, l'ondée systolique d'origine ventriculaire (pouls veineux jugulaire systolique).

Formes cliniques

1° *Selon les signes d'accompagnement :*

Il y a, comme nous l'avons vu, des formes évoluant dans le cadre de l'asystolie et des arythmies complètes solitaires.

2° *Formes selon la durée :*

A côté de la forme permanente, il y a des formes transitoires qui peuvent guérir lorsque la cause de la fibrillation disparaît, et des arythmies complètes paroxystiques. Ces dernières ont une allure clinique bien spéciale. Elles évoluent par crises ressemblant à celles de la tachycardie paroxystique. La fin et le début brutaux, les phénomènes végétatifs d'accompagnement peuvent simuler en tous points la maladie de Bouveret. Seule la perception de l'irrégularité du cœur par le médecin ou le malade, permet de faire le diagnostic. Or, ce diagnostic est important car les arythmies complètes paroxystiques sont presque toujours symptomatiques d'une hyperthyroïdie.

3° *Formes selon la rapidité du rythme :*

A côté de la forme rapide que nous avons prise pour type, il y a des formes lentes qui sont liées à une diminution de la conductibilité du faisceau de His. Un bloc partiel ou complet peut alors se superposer à l'arythmie complète.

Des accidents nerveux, analogues à ceux du Stokes-Adams, peuvent s'observer. Ces formes lentes peuvent être artificiellement produites par le traitement digitalique. D'ailleurs, les formes lentes primitives constituent une contre-indication à ce traitement.

B) ETUDE GRAPHIQUE

Nous nous bornerons à l'étude de l'électrocardiogramme qui est le seul enregistrement couramment réalisé aujourd'hui.

Le tracé est caractérisé :

1° Par la disparition des ondes P normales, qui sont remplacées par de nombreuses ondulations anisochrones (350 à 500 par minute).

2° Par l'irrégularité du ventriculogramme : les complexes rapides sont inéquidistants et de voltage variable. Des anomalies morphologiques du Q R S T, des extrasystoles peuvent se superposer à la fibrillation et l'existence de ces anomalies est un facteur aggravant.

On sait qu'à côté de la fibrillation il existe un trouble rythmique voisin : la tachysystolie auriculaire ou flutter. Habituellement, le flutter se traduit par une tachycardie régulière paroxystique. Et l'électrocardiogramme montre un grand nombre d'ondes P rapprochées les unes des autres, régulières dans leur forme, équidistantes et dessinant des ondulations régulières. Mais il faut savoir que, dans un quart des cas, le flutter peut s'accompagner d'arythmie et constituer le substratum physiopathologique de l'arythmie complète

Parfois, sur un même tracé, on voit coexister des lambeaux de flutter et de fibrillation : c'est le fibrilloflutter. Le passage de la fibrillation au flutter est donc possible. C'est tantôt la fibrillation qui est primitive, tantôt le flutter. Il faut savoir que le flutter n'est pas influencé par la

quinidine, mais que la digitale peut le transformer en fibrillation et le rendre ainsi sensible à l'action de ce médicament.

Pathogénie

La production expérimentale de la fibrillation est facile. Toute excitation brutale du myocarde auriculaire peut engendrer la fibrillation. Mais il est plus difficile d'expliquer le mécanisme interne de cette arythmie.

De nombreuses théories ont été proposées, nous nous bornerons à rappeler celles du mouvement circulaire (Mayer et Mines, Garrey, Lewis). Cette théorie repose sur la classique expérience de Mayer et Mines sur le cœur univentriculaire de tortue. Ces auteurs découpent un anneau musculaire et constatent que son excitation en un point donné fait naître deux ondes contractiles qui, après s'être dirigées en sens inverse l'une de l'autre, se rencontrent et meurent. Si l'on pince l'anneau en un point voisin de la zone d'excitation, l'onde se propagera dans un seul sens, fera le tour de l'anneau et reviendra vers son point de départ. Si, à ce moment-là, on enlève la pince, l'onde contractile amorcera un nouveau tour et se réensemencera indéfiniment pendant plusieurs minutes. Il semble qu'un mouvement circulaire de ce genre puisse s'observer au niveau des anneaux musculaires des oreillettes.

Des blocages partiels, créés par le mauvais état de la fibre cardiaque, peuvent jouer le rôle de la pince dans l'expérience de Mayer et Mines et permettre le « circus movement ».

Il est évident que le mouvement circulaire n'est possible que si la phase réfractaire du myocarde est considérablement diminuée. Il semble que, dans le flutter auriculaire, une onde contractile tourne autour d'un cercle embrassant les deux veines-caves. De cette onde contractile diffusent des excitations qui intéressent l'ensemble du muscle auriculaire, créent des contractions globales des oreillettes qui

excitent à intervalles réguliers le ventricule. Dans la fibrillation, l'onde contractile tourne à une vitesse beaucoup plus grande autour de la seule veine-cave inférieure. Les excitations qu'elle provoque se heurtant, dans le myocarde auriculaire, à des blocages partiels, se transmettent en zig-zag et créent des contractions parcellaires. La transmission du mouvement auriculaire aux ventricules est désordonnée et leur fonctionnement est anarchique.

Nous voyons, par conséquent, que le mauvais état du muscle auriculaire, dont la phase réfractaire est diminuée, est à la base de la fibrillation. Celle-ci à deux conséquences :

a) L'absence de contraction auriculaire, qui est sans grande importance;

b) L'excitation désordonnée des ventricules traduite par la tachyarythmie.

C'est elle qui fait toute la gravité de l'arythmie complète et qu'il faudra combattre par tous les moyens. Les digitaliques constituent, comme nous le verrons à ce point de vue, le médicament de choix.

Diagnostic

C'est un diagnostic facile. Seules de très nombreuses extrasystoles dans les formes permanentes peuvent la simuler. Les formes lentes peuvent être confondues dans certains cas avec les bradycardies par dissociation. L'électrocardiogramme tranche facilement ces problèmes de diagnostic que la seule clinique est le plus souvent capable de résoudre. Le seul diagnostic difficile est celui de l'artyhmie complète paroxystique et de la maladie de Bouveret.

En réalité, c'est le diagnostic étiologique de l'arythmie complète qui peut présenter certaines difficultés et qui est essentiel, car de la cause de l'arythmie dépend en grande partie le traitement.

L'arythmie complète peut s'observer dans trois groupes

d'affections : les cardiopathies mitrales et rhumatismales, les cardiopathies séniles et artérielles, les cardiothyréoses.

On peut aussi la voir au cours d'autres affections plus rares et dans toutes les cardiopathies compliquées d'insuffisance cardiaque.

1° *L'arythmie complète au cours des cardiopathies mitrales et du rhumatisme cardiaque :*

Le tiers des arythmies complètes entre dans ce groupe qui résume la presque totalité des formes du jeune.

a) Le rétrécissement mitral, dont le retentissement auriculaire est précoce, entraîne l'arythmie complète lorsqu'il a évolué pendant un certain temps. C'est un signe grave qui montre que la cardiopathie a franchi un pas décisif vers l'insuffisance cardiaque terminale. C'est surtout un signe d'évolutivité de la sténose mitrale, lésion en perpétuel remaniement;

b) L'insuffisance mitrale, qui est très souvent à l'origine de grosses dilatations de l'oreillette gauche, engendre très souvent elle aussi l'arythmie complète;

c) L'endocardite auriculaire pariétale est retrouvée dans un très grand nombre de cas. Elle est le plus souvent secondaire à l'insuffisance mitrale, au rétrécissement ou à la maladie mitrale. Mais elle peut être aussi primitive. C'est elle qui conditionne la thrombose cardiaque. La thrombose, comme la fibrillation, est donc la traduction du retentissement auriculaire de la cardiopathie. Mais, lorsque la thrombose est constituée, l'arythmie complète n'est pas une éventualité fâcheuse. L'absence de contraction auriculaire efficace évite, en effet, dans une certaine mesure la fragmentation du caillot et les embolies périphériques.

Lorsque la fibrillation apparaît au cours d'une cardiopathie rhumatismale, que que soit son type, un cortège de signes infectueux accompagne habituellement son éclosion. C'est dans le cadre du rhumatisme cardiaque évolu-

tif que l'arythmie complète se constitue. Il faut insister sur ce fait qu'elle traduit une endomyocardite infectieuse particulièrement sévère, évolutive. On comprendra facilement que le traitement salicylé est absolument indispensable et doit être associé aux médications symptomatiques.

2° *Cardiopathies séniles et artérielles :*

Un tiers des arythmies complètes entre dans ce groupe.

a) Le cœur sénile manifeste très fréquemment sa défaillance par la fibrillation. L'allure clinique du syndrome est alors tout à fait particulière. C'est l'arythmie complète « solitaire », paradoxalement bien tolérée, qui est fréquemment une surprise d'examen chez un vieillard n'accusant aucun trouble fonctionnel important.

b) Les aortites syphilitiques ou athéromateuses constituent une cause également très importante et l'apparition de la fibrillation, au cours de ces affections, traduit l'extension du processus dégénératif au myocarde et aux coronaires.

c) Les coronarites sont une cause possible mais moins fréquente d'arythmie complète. L'infarctus du myocarde peut, dans certains cas, se traduire par une fibrillation.

d) L'hypertension artérielle, souvent compliquée d'aortite et de coronaromyocardite, pourra engendrer elle aussi la tachyarythmie. L'insuffisance ventriculaire gauche sera alors en quelque sorte masquée par la fibrillation.

3° *Les cardiothyréoses :*

L'arythmie complète est la complication majeure de l'hyperthyroïdie. Elle est habituellement alors précédée par la tachycardie sinusale banale, les extrasystoles, qui traduisent les premiers dérèglements du rythme cardiaque.

Lorsqu'elle apparaît, elle est souvent paroxystique avant de devenir permanente.

Une fois constituée, elle pose l'indication formelle de la

thyroïdectomie. Mais l'intervention chirurgicale n'est capable de faire rétrocéder le trouble que lorsque celui-ci est relativement récent.

4° *D'autres cardiopathies* peuvent engendrer l'arythmie complète. Il existe, en particulier, des arythmies complètes d'apparence primitive, qui surviennent chez des sujets porteurs de dystonie neurovégétative et qui entrent dans le cadre des myocardies.

Enfin, toutes les cardiopathies, de quelque origine qu'elles soient, peuvent, au stade ultime de leur évolution, s'accompagner d'une fibrillation, dont les manifestations sont noyées au sein du tableau de la grande insuffisance cardiaque.

5° *Les cardiopathies mixtes :*

Les diverses causes que nous avons énumérées peuvent se combiner pour engendrer la fibrillation auriculaire.

On peut alors la voir survenir sur un cœur rhumatismal secondairement artérialisé; chez un malade porteur d'un goître et frappé par l'athérome cardioaortique. Enfin, l'association, plus rare, du rhumatisme cardiaque et de l'hyperthyroïdie peut aussi s'observer.

Très fréquemment c'est à l'âge de l'artériosclérose que la fibrillation vient compliquer une cardiopathie d'origine endocrinienne ou rhumatismale jusque-là bien tolérée.

Au cours de l'année 1944, nous avons observé quinze cardiopathies mixtes. Dans quatorze cas, elles s'accompagnaient d'arythmie complète. Il semble, par conséquent, que la fibrillation auriculaire soit l'expression la plus habituelle de ce type relativement rare d'affections cardiaques.

Pronostic

Le pronostic de l'arythmie complète varie avec la forme clinique à laquelle on a affaire. Et il est plus bénin dans les formes paroxystiques que dans les formes permanentes.

Il devrait être meilleur dans les formes lentes où la fatigue du ventricule semble à priori moins importante. Mais, en réalité, ces formes lentes sont, comme nous l'avons vu, le plus souvent liées à un blocage partiel ou total du faisceau de His et supposent, par conséquent, une extension plus grande du processus dégénératif.

Le processus varie également avec l'étiologie. Il est meilleur dans les cardiothyréoses, où la thyroïdectomie permet une action curatrice. Il est relativement bénin chez un vieillard. Il est grave dans le rhumatisme, dans les aortites. dans l'hypertension.

En réalité, le vrai problème est de savoir quelle est au juste la signification de l'apparition de l'arythmie complète au cours d'une cardiopathie donnée, et en quoi le pronostic de cette cardiopathie est modifié par l'intervention de la fibrillation. Nous avons vu que cette arythmie avait une signification anatomique très précise : elle est la manifestation de l'insuffisance auriculaire et suppose une dilatation des oreillettes avec les risques de thrombose qui en est la conséquence. Mais, en réalité, si la maladie est à l'oreillette, le pronostic est au ventricule. Il faut essayer d'évaluer la capacité fonctionnelle du myocarde ventriculaire par l'examen clinique du malade, la radiologie, la recherche des anomalies morphologiques du complexe Q R S T. C'est seulement en se basant sur ces différents éléments que l'on pourra porter un pronostic de l'arythmie complète.

En résumé, l'arythmie complète, maladie primitivement auriculaire, n'est redoutable qu'en raison de son retentissement ventriculaire. C'est la capacité fonctionnelle du ventricule qu'il faudra essayer de restaurer par le traitement: lutter contre la fibrillation elle-même est le plus souvent inutile.

Aussi, malgré l'intérêt des recherches pathogéniques qui ont montré la nature intime de ce trouble rythmique et son origine auriculaire, le médecin doit surtout tenir compte

des données grossières de l'auscultation qui révèle seulement le désordre ventriculaire.

Nous allons voir maintenant que le traitement digitalique s'adresse essentiellement à ce retentissement ventriculaire de la fibrillation.

Traitement de l'arythmie complète

Deux médicaments dominent la thérapeutique de l'arythmie complète : la quinidine et la digitale.

I) La QUINIDINE. — Sans entrer dans les détails d'une théorie pathogénique complète et encore discutée, il est facile de comprendre que la succession rapide des ondes contractiles dans les oreillettes est à la base du flutter et de la fibrillation. Cette accélération extrême de la contraction musculaire n'est possible que grâce à une diminution de l'état réfractaire du myocarde auriculaire. Il était donc logique de chercher à allonger cet état réfractaire pour supprimer l'arythmie complète.

WENCKEBACH montra que la quinine agissait dans ce sens, puis FREY, en 1918, prouva que l'arythmie complète pouvait être guérie par un autre alcaloïde du quinquina, isomère de la quinine : la quinidine, isolée par PASTEUR en 1858. Ensuite, de nombreux travaux, et notamment ceux de CLERC et PEZZI, permirent de considérer cette substance comme une médication spécifique du flutter et de la fibrillation. Actuellement, cependant, elle est assez peu employée. Il convient d'expliquer les raisons de l'engouement initial et de la désaffection actuelle à l'égard de ce médicament.

1° *La quinidine* supprime l'arythmie complète dans un certain nombre de cas. La dose initiale est de 20 centigrammes, puis on augmente tous les jours de 20 centigrammes jusqu'à une dose journalière de 1 gr. 20. Il est toutefois préférable de n'atteindre cette dose qu'au bout d'une huitaine de jours. Il faut répéter les séries pour éviter les rechutes. Chaque série doit être poursuivie pendant cinq à six jours; on peut aller jusqu'à dix jours si c'est nécessaire, mais, si au dixième jour la quinidine n'a rien donné, il est inutile d'insister davantage.

2° Malheureusement l'action de la quinidine est inconstante, transistoire et parfois dangereuse.

a) L'action de la quinidine est inconstante et transitoire. car on constate souvent des échecs complets et, en cas de succès, celui-ci est rarement durable. Dans une statistique portant sur quarante cas d'arythmie complète, traités par la quinidine, Lian enregistre quatorze résultats favorables et, parmi eux, il note cependant deux échecs partiels, trois résultats temporaires et incomplets et, dans neuf cas seulement, une disparition durable et totale de l'arythmie complète. Ensuite, la répétition des cures n'arrive pas toujours à juguler les nouveaux accès d'arythmie complète qui résistent bientôt aux doses les plus élevées de quinine.

b) La quinidine est dangereuse : en dehors des céphalées, des vertiges, des vomissements et de la diarrhée, incidents bénins qui cèdent dès que l'on arrête la médication, la quinidine peut provoquer des accidents très graves : mort subite et insuffisance cardiaque rapide.

Ces accidents sont la conséquence directe du pouvoir pharmacodynamique de la drogue. C'est en diminuant l'excitation du myocarde qu'elle agit dans l'arythmie complète. Mais son action dépressive s'étend aux autres fonctions du cœur : elle modère le rythme, diminue la conductibilité et surtout diminue la contractilité, à l'inverse des autres médicaments cardiaques. C'est cette dernière propriété qui

la rend dangereuse et oblige tout au moins à l'associer à des toni-cardiaques capables de corriger ses effets dépresseurs.

Enfin, on a accusé ce médicament de provoquer des embolies : lorsque le rythme cardiaque se rétablit et que les systoles auriculaires redeviennent normales, des caillots formés dans les oreillettes peuvent être mobilisés et emboliser alors dans la petite et la grande circulation.

3° Malgré l'inconstance de son action, la quinidine resterait une médication précieuse en dépit des accidents graves qu'elle risque de provoquer, si cette médication remplissait exactement le rôle que se proposent les thérapeutes en présence d'un cas donné d'arythmie complète.

Or, tout se passe comme si l'arythmie complète était beaucoup moins la cause que le témoin d'altérations graves du myocarde. Il suffit de se rappeler ce que nous disions tout à l'heure à propos de son pronostic pour comprendre que celui-ci est dominé par l'intensité de la déchéance cardiaque. Le trouble rythmique est peu de chose en lui-même. Sa signification fâcheuse vient de ce qu'il accompagne habituellement de profondes lésions endo-myocardiques. Faire disparaître l'arythmie complète, c'est masquer l'insuffisance cardiaque, ce n'est pas la guérir.

Ainsi, pour préciser les indications de la quinidine, nous devons sérier les cas :

a) Lorsque l'arythmie complète existe à l'état isolé et qu'il n'existe aucune altération de l'endocarde ou du myocarde, dans la maladie de Basedow, chez les neurotoniques, dans les arythmies complètes isolées de la première moitié de la vie et dans l'arythmie complète paroxystique, la quinidine est une thérapeutique précieuse et sans danger réel.

b) Lorsqu'au contraire il existe des signes d'endocardite évolutive ou de myocardite profonde, chez les vieillards, dans les formes anciennes et surtout lorsqu'il y a des symp-

tômes nets de défaillance cardiaque, la quinidine est contre-indiquée.

Entre ces deux groupes de faits existent des cas limites où le caractère récent du trouble rytmique, la conservation d'une bonne tonicité du myocarde, le jeune âge du malade autorisent à tenter l'utilisation de cet alcaloïde, dont il ne faut pas sous-estimer les effets.

II) La digitale. — En dehors des arythmies isolées, sensibles à la quinidine, la plupart des cas d'arythmie complète sont justiciables de la cure digitalique. Il semble à priori paradoxal d'employer la digitaline dans l'arythmie complète. En effet, elle augmente l'excitabilité du myocarde en diminuant la phase réfractaire. Elle favorise donc la production rapide des contractions dont les oreillettes sont le siège. Ainsi, elle accélère le flutter et le transforme même en fibrillation. Il semble que l'on atteigne, en l'employant, le but inverse de celui qu'on s'était proposé.

Mais, en réalité, nous avons vu que, pour le clinicien, le disfonctionnement des oreillettes n'est rien en lui-même. Il n'est dangereux que par son retentissement ventriculaire. Or, à ce point de vue, la digitale a une action tout à fait remarquable : elle bloque en partie le faisceau de His et permet au ventricule d'adopter un rythme plus lent. De plus, elle renforce la contractilité de la fibre cardiaque et lutte contre la défaillance menaçante ou confirmée.

Nous avons employé, comme digitalique, le lanatoside C. Il constitue certainement une des médications les plus intéressantes de l'arythmie complète. Il a l'avantage d'allier à un effet tonicardiaque extrêmement puissant, une élimination rapide qui évite les effets de l'accumulation.

1° Dans l'arythmie complète paroxystique et dans les paroxysmes tachycardiques de l'arythmie complète permanente, il permet une thérapeutique d'urgence très supérieure à la digitaline et bien moins dangereuse que la quinidine.

2° Dans l'arythmie complète permanente, les cures discontinues de digilanide C représentent la thérapeutique de choix des troubles fonctionnels qui sont favorablement influencés, même après échec de la digitaline et de l'ouabaïne. Le trouble rythmique peut également disparaître, quoique cette éventualité soit rare.

3° Il est toutefois évident que l'administration du digilanide C ne saurait dispenser du traitement étiologique chaque fois qu'il sera possible.

III) L'ASSOCIATION QUINIDINE-DIGILANIDE C. — Il était logique de tenter d'associer les deux médicaments de l'arythmie complète : la quinidine, qui agit sur la fibrillation, le digilanide C, qui agit sur ses conséquences ventriculaires. Cette méthode a été préconisée par les auteurs américains Ralph TANDOWSKY, Joseph OYSTER et Alexander SILVERGLADE, de Los Angelès, sur le flutter.

Voici, en résumé, la manière dont ils ont procédé et les résultats qu'ils ont obtenus. Ils ont soumis au traitement vingt et un malades chez qui le diagnostic de flutter était cliniquement et électrocardiographiquement établi. Aucun n'avait subi antérieurement un traitement digitalique important. Le rythme cardiaque oscillait entre 140 et 200 par minute. Tous ont été hospitalisés et suivis régulièrement. aussi bien du point de vue clinique qu'électrocardiographique. Neuf d'entre eux avaient une maladie hypertensive cardio-vasculaire, quatre un rhumatisme cardiaque. deux une artériosclérose, un une cardiothyréose, un une coronarite, un un alcoolisme compliqué de bronchopneumonie. Dans les trois autres cas, on ne relevait rien dans les antécédents.

Le traitement a consisté en l'administration initiale de 1 mmg. 6 de lanatoside C par jour. Ses effets ont été maintenus avec 1 mmg. par jour. Le sulfate de quinidine a été employé à doses variant suivant la tolérance entre 0 gr. 72 et 1 gr. 44. Il était mis en œuvre aussitôt que la cure digitalique avait transformé le flutter en fibrillation.

Parmi ces vingt et un malades, *dans quatre cas. le flutter fut transformé en rythme sinusal normal avec le seul lanatoside C.* Dans un cas, le traitement ne donna pas de résultats : il s'agissait d'une cardiothyréose traitée chirurgicalement par la suite.

Dans tous les autres cas, le lanatoside C transforma rapidement le flutter en fibrillation, à l'exception d'un seul qui exigea treize jours de traitement.

Ce dernier groupe fut traité à la quinidine, plus une dose d'entretien de 1 mg. par jour de lanatoside C.

Un malade présenta une intolérance à la quinidine.

Chez tous les autres, la fibrillation céda le pas à un rythme sinusal normal dans un temps variant de douze heures à dix jours.

Un mourut subitement après l'apparition du rythme sinusal normal.

Chez un malade le flutter reparut aussitôt après l'arrêt de la quinidine.

Le total des malades chez qui le rythme sinusal fut rétabli reçurent une dose d'entretien de lanatoside C et furent suivis pendant une durée variant de deux à trente-quatre mois.

Il n'y a pas eu un seul cas de récidive.

Voici les conclusions qu'en tirent les médecins américains :

1° Rapidité et puissance d'action du lanatoside C (qui est certainement le plus puissant digitalique dont nous disposons à l'heure actuelle).

2° Cette action n'est aussi remarquable que par voie endoveineuse. Par ingestion, il agit moins bien (sans doute l'assimilation étant imparfaite par voie digestive).

3° Dès qu'ils ont transformé le flutter en fibrillation, ils font intervenir le sulfate de quinidine, tout en maintenant une dose d'entretien de lanatoside C.

4° Le lanatoside C peut être donné rapidement à doses

thérapeutiques complètes, par voie veineuse, avec un minimum de symptômes fâcheux.

5° Les doses d'entretien du lanatoside C ont une grande valeur préventive, une fois le rythme sinusal restauré.

Nous avons essayé également l'association quinidine-lanatoside C dans l'arythmie complète banale.

Nous avons obtenu presque constamment des résultats rapides, mais le plus souvent transitoires. L'association quinidine-lanatoside C évite sans doute les dangereux effets dépresseurs de la quinidine employée isolément, mais ne semble pas, dans la majorité des cas, constituer un progrès réel sur le digilanide C employé seul.

Les observations suivantes sont assez suggestives à cet égard :

I) OBSERVATIONS DES MALADES TRAITES PAR LE SEUL DIGILANIDE C

Observation I

Mme C..., 62 ans. Examinée le 1er mai 1946, présente, depuis le début de l'année, un syndrme d'effort associé à un syndrome de décubitus revêtant le type du pseudoasthme cardiaque.

Cette malade est en état d'arythmie complète.

L'électrocardiogramme montre un fibrillo flutter et de nombreuses extrasystoles ventriculaires. Il n'existe pas d'anomalies morphologiques des complexes ventriculaires.

A la radio, le cœur est gros, globalement dilaté; Aorte : 40 mm. (en O. A. D.).

La tension artérielle est à 16/10. L'urée est à 0,39.

La constante est à 0,110.

Dans les urines, nous trouvons 0 gr. 10 par litre d'albumine.

Il existe de nombreux râles sous-crépitants au niveau des bases pulmonaires. Le foie est gros et douloureux, et on note un léger œdème malléolaire.

L'examen général révèle l'existence d'un goître diffus. Le métabolisme de base est augmenté de 36 %.

Dans les antécédents, on ne relève rien de particulier, si ce n'est une hypertension artérielle. constatée pour la première fois en 1941. La cardiopathie de cette malade semble donc reconnaître une double origine : a) une cardiothyréose; b) une aortomyocardite d'origine athéromateuse.

L'ouabaïne et la digitaline ayant complètement échoué. un traitement antithyroïdien et un traitement par le digilanide C sont mis en œuvre : Abadol, 6 comprimés par jour; Célilanide, 4 injections intraveineuses tous les quinze jours.

Nous revoyons la malade trois mois après. Son état est satisfaisant. Le syndrome de décubitus a complètement disparu. Le syndrome d'effort existe à l'heure actuelle, mais beaucoup moins intense. Les signes de stase périphérique ont également disparu.

L'arythmie complète persiste, mais le pouls est cependant plus régulier et plus lent (75 pulsations à la minute contre 130 au cours du premier examen).

La malade a suivi régulièrement pendant trois mois ses cures de digilanide C, mais n'a pu supporter l'Abadol et, par conséquent, le traitement antithyroïdien n'a pas été appliqué.

Nous avons conseillé à la malade une thérapeutique par le lugol et le traitement radiothérapique, l'intervention chirurgicale ayant été refusée.

Il faut retenir la disparition totale des signes fonctionnels d'insuffisance chez cette malade en état d'arythmie complète et le succès du digilanide C, après échec de l'ouabaïne et de la digilanide en l'absence de traitement étiologique suivi.

Observation II

Mme F..., 60 ans. Est examinée le 17 avril 1946.

Elle se plaint d'un syndrome d'effort, de toux nocturne.

avec asthme cardiaque. On note dans ses antécédents une tension artérielle à 20 en 1944. L'examen révèle une arythmie complète, une grosse aorte et un gros ventricule gauche.

L'électrocardiogramme montre un fibrilloflutter.

La tension artérielle est à 15/10. L'urée à 0,32.

La constante à 0.160. Il y a des traces d'albumine dans les urines.

Un traitement par le digilanide C est mis en œuvre après échec de la digitaline et de l'ouabaïne.

Revue six mois après, la malade est considérablement améliorée. Les yndrome de décubitus a totalement dasparu. mais l'arythmie complète persiste.

Observation III

Mme B..., 40 ans. Présente un syndrome infectieux grippal. survenu en janvier 1944, un syndrome d'effort et de décubitus avec toux émétisante, douleurs précordiales et des œdèmes.

Deux thoracentèses ont déjà été effectuées par le médecin traitant.

L'exmen révèle une arythmie complète par fibrillation auriculaire. Il existe également un frémissement cataire et, à la radioscopie, une grosse oreillette gauche.

Le métabolisme basal est augmenté de 16 %.

La sédimentation est normale.

L'urée est à 0,45. L'albuminurie est à 1 gr.

Le diagnostic de rétrécissement mitral est porté. Un traitement par le Cédilanide, cinq injections intraveineuses tous les quinze jours, et des cures d'entretien au salicylate sont prescrites.

La malade est revue quatre mois après. Tous les signes fonctionnels ont disparu et elle a pu reprendre une vie normale.

L'arythmie complète persiste cependant, mais elle est parfaitement tolérée. Il faut noter que le salicylate n'a pu

être supporté par la malade, qui s'est contentée de digilanide C.

Actuellement, l'amélioration persiste (1947).

Observation IV

M.S..., 60 ans. Présente, après un traumatisme, une insuffisance cardiaque, avec syndrome d'effort et de décubitus. Le début des troubles remonte en juin 1946; nous l'examinons au mois d'août.

On note une arythmie complète par fibrillation auriculaire, un énorme cœur et une très grosse aorte extrêmement déroulée. De plus, il existe un épanchement pleural gauche.

Nous pratiquons une thoracentèse du côté gauche et un traitement par le Cédilanide de quatre injections intraveineuse tous les quinze jours. Il faut noter que la digitaline et l'ouabaïne avaient échoué.

Le malade est actuellement très amélioré et le syndrome de décubitus a complètement disparu. Il n'existe aucun signe de stase périphérique.

Observation V

M^me^ C..., 74 ans. Examinée en juin.

Elle présente un syndrome d'effort et de décubitus. L'examen révèle l'existence d'une aortomyocardite sénile et d'une hyperthyroïdie (il y a un adénome thyroïdien, le métabolisme de base est augmenté de 35 %.

Un traitement par le digilanide C est mis en œuvre qui amène une amélioration.

Au mois de juillet, nous sommes rappelés auprès de cette malade qui présente une pneumopathie aiguë. Un traitement à la pénicilline et à la solumédine fait disparaître les phénomènes infectieux.

Les signes d'insuffisance cordiaque reprennent et les cures de digilanide C sont à nouveau conseillées.

Le traitement antithyroïdien n'étant pas supporté, la

radiothérapie étant interdite pour des raisons techniques, les cures bi-mensuelles de Cédilanide constituent actuellement la seule thérapeutique qui parvienne à équilibrer cette malade, la digitaline et l'ouabaïne ayant échoué. —

Observation VI

M. P..., 68 ans. Se présente à nous dans un état d'asystolie, avec œdème généralisé, gros foie, encombrement pulmonaire, dyspnée d'effort et de décubitus.

Il est en état d'arythmie complète par fibrillation auriculaire. Echec complet de l'ouabaïne et de la digitaline.

Nous faisons un traitement par l'association Cédilanide-Caréna (4 injections intraveineuses tous les dix jours).

Malgré l'énorme dilatation cardiaque et l'intensité des troubles fonctionnels, ce malade est relativement bien équilibré pendant six mois.

En janvier 1947, les œdèmes reparaissent et le malade meurt dans le service.

Par conséquent, il y a eu échec partiel du Cédilanide. mais qui a tout de même permis d'améliorer le malade alors que toutes les autres médications avaient échoué.

Observation VII

Mme M..., 52 ans. Est examinée le 19 mai 1945.

Elle vient nous consulter pour des palpitations angoissantes, surtout nocturnes, datant de 1940. Il existe un léger syndrome d'effort. Dans les antécédents, on note une crise de rhumatisme articulaire aigu à 18 ans.

L'examen du cœur révèle une arythmie complète. Il n'existe aucun signe ausculatoire de lésion endocarditique.

On constate une aortite radiologique.

L'électrocardiogramme révèle une fibrillation auriculire, des extrasystoles ventriculaires gauches, un aspect en miroir 1-3.

Le métabolisme de base est normal, l'urée est à 0,25.

La tension artérielle est à 14/8.

Un traitement par le Cédilanide est institué (4 injections intraveineuses tous les quinze jours), associé à l'iodure de potassium et aux sédatifs.

Aucune amélioration importante n'est enregistrée. Le Cédilanide agit cependant en injections intraveineuses au moment des paroxysmes tachyarythmiques, qui sont immédiatement calmés.

Un traitement par le salicylate est alors institué, en raison des antécédents rhumatismaux, et les troubles fonctionnels disparaissent complètement.

Cette observation montre la nécessité du traitement étiologique lorsque celui-ci est possible. Il souligne également l'intérêt du digilanide C comme médicament d'urgence des paroxysmes tachyarythmiques.

Observation VIII

Mme S..., 56 ans. Examinée en juillet 1945.

Présente un syndrome d'effort, des palpitations, des œdèmes malléolaires. L'examen du cœur révèle une arythmie complète.

L'électrocardiogramme un fibrilloflutter avec inversion de T 2 et T 3. Le cœur est très augmenté de volume.

La tension artérielle est à 19/10. L'urée à 0,65.

De plus, on note l'existence d'un goître et le métabolisme de base est augmenté de 31 %.

Un traitement par le digilanide C est conseillé, associé au lugol et aux sédatifs.

L'intolérance absolue au Cédilanide empêche le traitement d'être poursuivi.

Observation IX

Mme P..., 71 ans. Présente un syndrome d'effort depuis février 1945. De plus, au cours du mois de mars, une dyspnée de décubitus, avec toux et œdème pulmonaire s'est manifestée.

L'examen révèle un souffle piaulant de cardiosclérose et

une arythmie complète. Il existe des sous-crépitants au niveau des bases pulmonaires et une légère augmentation du foie.

L'électrocardiogramme révèle une fibrillation auriculaire avec inversion de T 1 et disparition de T 2.

Il y a un gros cœur et une grosse aorte.

L'urée est à 0,48. La constante à 0,120.

Un traitement par le Cédilanide est institué (4 injections intraveineuses tous les quinze jours).

La malade est revue en novembre 1945. L'amélioration est considérable. Les syndromes d'effort et de décubitus ont presque totalement disparu. *Il n'existe plus d'arythmie complète.* L'électrocardiogramme ne montre aucune trace de fibrillation; par contre, les anomalies morphologiques des complexes existent.

Revue un an après, la malade ne présente toujours pas d'arythmie complète; par contre, les signes fonctionnels ont repris.

Observation X

M. L..., 57 ans, cordonnier. Examiné le 27 janvier 1946.

Il a présenté, en 1938 et 1943, quelques algies précordiales accompagnées de lipothymies. En février 1946, à la suite d'une émotion, apparaît une dyspnée d'effort et une violente tachyarythmie. Depuis, l'arythmie persiste, ainsi que la dyspnée.

A l'examen, on note une grosse aorte et un gros ventricule gauche.

La tension artérielle est à 17/10. L'urée à 0,45.

Le B.W. est négatif. L'albuminurie est à 0,10.

La sédimentation est normale. Le métabolisme de base est augmenté de 30 %.

Il existe une arythmie complète par fibrilloflutter.

Il semble que, chez ce malade, un double processus vasculaire aorto-myocardique et hyperthyroïdien se superpose pour créer l'arythmie complète.

Un traitement par le Cédilanide est mis en œuvre (5 injections intraveineuses tous les quinze jours), plus 6 comprimés d'Abadol par jour.

Le malade est revu le 8 octobre 1946. Il se dit complètement guéri. En effet, *l'arythmie complète à totalement disparu.* L'électrocardiogramme est rigoureusement normal et le métabolisme de base l'est également.

Dans ce cas, nous avons obtenu une guérison totale de l'arythmie complète.

OBSERVATION XI

M. D..., 55 ans. Vient nous voir en janvier 1947 pour de la dyspnée d'effort et des phénomènes douloureux à type d'angor pectoris.

L'examen clinique ne révèle rien de particulier.

L'orthodiagramme montre un gros ventricule gauche et un pédicule vasculaire très élargi (aorte 40 mm.).

L'électrocardiogramme montre un tracé de prépondérance gauche, mais relativement peu modifié dans sa morphologie.

L'épreuve d'effort n'entraîne aucune altération importante.

L'urée est à 0,30. Le B.W. est négatif.

La tension artérielle est à 18/9.

Le diagnostic d'aortomyocardite est porté et un traitement par l'ouabaïne entrepris.

Au mois d'avril le malade revient à la consultation. Son état s'est considérablement aggravé. Il est plus dyspnéique. La tension artérielle est à 12/7. Il présente une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

On entreprend alors un traitement par le Cédilanide : une série de 4 injections intraveineuses de 8/10e de mg. et puis 3 injections de 4/10e de mg.

Il y a disparition complète de la fibrillation et sédation des troubles fonctionnels.

Donc ici aussi nous avons obtenu la guérison de l'arythmie complète.

Ainsi, sur onze cas traités par le seul Cédilanide, nous avons enregistré :

Un échec partie;

Un cas d'intolérance;

Six améliorations importantes après échec des autres tonicardiaques.

Dans trois cas, la fibrillation a disparu de façon durable.

II) OBSERVATIONS DES MALADES TRAITES PAR L'ASSOCIATION DIGILANIDE C - QUINIDINE

Observation I

M. M..., 58 ans, cultivateur. Présente, depuis le début de décembre 1946, une dyspnée d'effort. Cette dyspnée d'effort va croissant et nécessite l'arrêt du travail en janvier 1947.

Un léger œdème malléolarie apparaît en ce moment-là.

Le 20 janvier 1947, nous examinons ce malade. Il présente une arythmie complète par fibrilloflutter. Le cœur est globalement dilaté, l'oreillette droite et l'oreillette gauche très volumineuses; le ventricule gauche est augmenté de volume. L'aorte est déroulée, anormalement visible dans sa portion descendante.

Il y a un très léger œdème malléolaire et de nombreux râles sous-crépitants aux deux bases.

L'urée est à 0,30. La constante à 0,10. Le B.W. est négatif.

La tension artérielle est à 12/8.

Le traitement suivant est appliqué : pendant six jours. une injection quotidienne de 8/10e de mg. de Cédilanide. Les deux derniers jours, le malade prend par la bouche 1 gr. 60 de quinidine.

La fibrillation disparaît et il y a retour au rythme sinusal normal pendant trois jours. Mais, le 2 février 1947,

l'arythmie complète a reparu. Il faut toutefois noter que l'amélioration fonctionnelle considérable obtenue par la cure de Cédilanide n'a nullement été modifiée par le retour de l'arythmie. Le malade a pu reprendre son travail.

Observation II

Mme R..., 60 ans. Vient nous consulter pour dyspnée d'effort et de décubitus. Nous constatons l'existence d'une forte tachycardie, sans bruits pathologiques surajoués.

La tension artérielle est à 16/9.

Le cœur est globalement dilaté, l'aorte volumineuse.

L'électrocardiogramme montre l'existence d'un flutter type 2-1.

Un traitement digitalique (digitalisation continue et injections intraveineuses de Cédilanide, à raison de quatre ampoules tous les quinze jours) amène la transformation du flutter en fibrillation.

Lorsque nous revoyons la malade, un mois après, elle est en pleine arythmie complète, malgré une amélioration fonctionnelle.

C'est alors qu'on institue un traitement par la quinidine et le Cédilanide (8/10e de mg. de Cédinalide, 1 gr. 20 de quinidine pendant trois jours).

Un électrocardiogramme fait après cette cure montre la disparition de l'arythmie complète et le rétablissement d'un rythme sinusal normal, entrecoupé d'assez nombreuses extrasystoles.

Les signes fonctionnels ne sont cependant pas modifiés.

Un mois après, nous revoyons cette malade. L'arythmie complète a reparu, mais les signes subjectifs se sont considérablement atténués.

Observation III

M. M..., 65 ans, vient nous consulter, en janvier 1947, à l'hôpital de Purpan, pour dyspnée d'effort et œdèmes des membres inférieurs.

Ce malade présente une arythmie complète et une très forte dilatation cardiaque avec augmentation du volume de l'aorte. Il s'agit manifestement d'une aortomyocardite sénile en pleine décompensation.

L'électrocardiogramme montre une fibrillation auriculaire et une inversion de l'onde T dans les trois dérivations.

Un traitement par le Cédilanide et la quinidine est entrepris : 8/10e de mg. de Cédilanide et 1 gr. 20 de quinidine pendant trois jours.

Le troisième jour, l'arythmie complète a disparu et un rythme sinusal normal avec de nombreuses extrasystoles s'est constitué. L'œdème et la dyspnée ont disparu.

Trois jours après la guérison de l'arythmie complète, la fibrillation reparaît. Le malade n'en ressent cependant aucune gêne, sort de l'hôpital et peut reprendre ses occupations, se considérant comme guéri, malgré la persistance d'un rythme cardiaque très irrégulier.

Observation IV

Mme S..., 50 ans. A présenté, à l'âge de 20 ans, une crise de rhumatisme articulaire aigu. Celle-ci a entraîné une lésion cardiaque qui a été constatée en 1925.

Nous l'examinons en décembre 1946. Elle présente des signes de bronchite accompagnée d'essouflement et d'expectoration abondante.

La température est à 38°5. Ces accidents de surinfection bronchique surviennent régulièrement chaque hiver depuis 1943.

Entre ces épisodes, elle reste dyspnéique au moment de l'effort.

L'examen révèle l'existence d'un frémissement cataire, d'un roulement diastolique, d'un éclat du premier bruit et d'une arythmie complète.

Un traitement tonicardiaque et salicylé est mis en œuvre et amène une sédation des phénomènes infectieux.

Quelques jours après, nous examinons la malade du

point de vue électrocardiographique et nous constatons l'existence d'un flutter auriculaire avec tachyarythmie. L'examen radiologique montre une très grosse dilatation cardiaque et une volumineuse oreillette gauche.

Nous entreprenons alors le traitement suivant : tous les jours, pendant trois jours, une injection intraveineuse de 8/10e de mg. de Cénilanide et absorption de 1 gr. 20 de quinidine. Le traitement commence le 21 janvier 1947. Le 3 février, l'arythmie complète a totalement disparu. On note seulement une tachycardie sinusale et des altérations morphologiques des complexes (décalage inférieur du segment ST et disparition presque complète de l'onde T dans les trois dérivations).

La malade a été revue le 1er mars 1947. Le rythme sinusal s'était maintenu. Les troubles fonctionnels éaient très atténués et la malade avait pu reprendre une activité modérée.

Ainsi, dans quatre cas traités par l'association Cédilanide-quinidine, nous avons obtenu, dans trois cas, une disparition transitoire de la fibrillation et, dans un cas, une disparition durable de l'arythmie.

Conclusions

Nous voyons qu'on peut opposer à l'arythmie complète deux ordres de thérapeutique :

1) Le traitement digitalique, qui vise à combattre les conséquences ventriculaires de la fibrillation : le digilanide C constitue dans ce domaine un progrès thérapeutique indéniable.

2) La quinidine, médication réellement pathogénique. qui permet de faire disparaître la fibrillation et de rétablir le ryhme sinusal normal.

Le traitement idéal devrait être celui qui associe à la quinidine l'administration de la digitale.

Nous avons vu que cette association permettait des succès thérapeutiques certains et rapides. Mais, en réalité, la disparition de la fibrillation est le plus souvent transitoire. Elle n'entraîne pas chez le malade d'amélioration subjective importante et tout se passe comme si l'action de la digitale entraînait seule une amélioration de la cardiopathie.

Ainsi, le Digilanide C constitue le médicament de choix de l'arythmie complète et son association à la quinidine ne semble pas comporter d'avantages évidents. Nous pensons qu'il faut réserver la thérapeutique Digilanide C-quinidine aux cardiopathies ne s'accompagnant pas de grosse dilatation cardiaque et dans les arythmies des cardiothyréoses après thyroïdectomie. Dans tous les autres cas, il faut se bonner à lutter contre les conséquences ventricu-

laires de l'insuffisance des oreillettes, c'est la digitale qui remplit ce rôle et, parmi les digitaliques, le glucoside C de la digitale laineuse semble, à l'heure actuelle, l'agent thérapeutique le plus efficace.

Dans certains cas, le lanatoside C semble capable de faire disparaître à lui seul la fibrillation auriculaire sans qu'on puisse donner de ces faits une interprétation satisfaisante.

Vu,

Le Président de thèse :

ROQUES.

Vu,

Le Doyen :

J. CALVET.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 7 mai 1947,

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Pr Ch. Aubertin et Le Sueur, *Presse Médicale*, n° 19-20, 1941.

Pr Ch. Aurbetin, *Presse Médicale*, n° 4, 1943.

Dr R. Bollinelli, *Toulouse Médical*, n° 1, 1944.

Pr Rothlin, *Journal Suisse de Médecine*, n° 50, 1938.

Pr Stoll, *Journal Suisse de Médecine*, n° 50, 1938.

Drs Ralph Tandowsky, Joseph Oyster et Alexander Silverglade, de Los Angelès, « *American Heart Journal* ». novembre 1946.

Dr Lutembacher, *Presse Médicale*, 1933, page 1701; *Monde Médical*, 1935, page 62.

Les Frères DOULADOURE, imprimeurs, rue St-Rome, 39, Toulouse — 4565